

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ursofalk, 500 mg Comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película de Ursofalk contém 500 mg de ácido ursodesoxicólico como substância activa.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos revestidos por película.

Aspeto: comprimidos revestidos por película brancos, ovais, biconvexos, com ranhura em ambas as faces.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Dissolução de cálculos biliares de colesterol na vesícula biliar. Os cálculos biliares não deverão apresentar sombras nas imagens de raios-X e o seu diâmetro não deverá ser superior a 15 mm. A vesícula biliar deverá ser funcional apesar da existência do(s) cálculo(s).

Tratamento da colangite biliar primária (CBP), desde que não acompanhada de cirrose hepática descompensada.

4.2 Posologia e modo de administração

Não existem restrições em termos de idade à utilização de Ursofalk 500 mg comprimidos revestidos por película. Para doentes com menos de 47 kg de peso ou doentes incapazes de engolir os comprimidos, encontra-se disponível o Ursofalk 250 mg cápsulas.

Recomenda-se a seguinte dose diária para as várias indicações:

Dissolução de cálculos biliares de colesterol
Aproximadamente 10 mg de UDCA por kg de peso corporal, equivalentes a:

Até 60 kg	1 comprimido
61-80 kg	1 comprimido e meio
81-100 kg	2 comprimidos
Mais de 100 kg	2 comprimidos e meio

Os comprimidos devem ser engolidos inteiros, com algum líquido, à noite ao deitar. Os comprimidos devem ser tomados regularmente.

O tempo necessário para a dissolução dos cálculos biliares é, geralmente, de 6-24 meses. Caso não se verifique uma redução no tamanho dos cálculos ao fim de 12 meses, a terapêutica deve ser descontinuada.

O sucesso do tratamento deve ser verificado por meio de ecografia ou raios-X a cada 6 meses. Nos exames de acompanhamento deverá verificar-se se, entretanto, ocorreu calcificação dos cálculos. Caso tenha ocorrido, deverá suspender-se o tratamento.

Tratamento da CBP

A dose diária depende do peso corporal e varia entre 1 comprimido e meio e 3 comprimidos e meio (14 ± 2 mg de ácido ursodesoxicólico por kg de peso corporal).

Nos primeiros 3 meses de tratamento, os comprimidos de Ursofalk devem ser tomados ao longo do dia. Quando se verificar uma melhoria nos parâmetros da função hepática, a dose diária poderá ser tomada uma vez por dia, à noite.

Peso corporal (kg)	Ursofalk 500 mg comprimidos revestidos por película			
	primeiros 3 meses			subsequentemente
	manhã	meio dia	noite	noite (1 x dia)
47 - 62	½	½	½	1½
63 - 78	½	½	1	2
79 - 93	½	1	1	2½
94 - 109	1	1	1	3
Mais de 110	1	1	1½	3½

Modo de administração

Os comprimidos devem ser engolidos inteiros, com algum líquido. Os comprimidos devem ser tomados regularmente.

A utilização de Ursofalk na CBP pode continuar indefinidamente.

Em doentes com CBP pode, nalguns casos raros, verificar-se um agravamento dos sintomas clínicos no início do tratamento, como por exemplo, um agravamento do prurido. Caso tal ocorra, a terapêutica deve inicialmente manter-se com metade de um comprimido de Ursofalk 500 mg ou com uma cápsula de Ursofalk 250 mg por dia, sendo depois a dose gradualmente aumentada (aumento semanal da dose diária com metade de um comprimido ou com uma cápsula de Ursofalk) até que seja novamente atingido o respectivo regime posológico.

4.3 Contraindicações

Ursofalk não deve ser utilizado em doentes com:

- inflamação aguda da vesícula ou do trato biliar.
- oclusão do trato biliar (occlusão do canal biliar comum ou do canal cístico)
- episódios frequentes de cólicas biliares
- cálculos biliares calcificados opacos ao raio-X
- diminuição da contractilidade da vesícula biliar

- hipersensibilidade aos ácidos biliares ou a qualquer um dos excipiente mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Ursofalk deve ser tomado sob supervisão médica.

Os parâmetros da função hepática AST (SGOT), ALT (SGPT) e γ -GT devem ser monitorizados pelo médico a cada 4 semanas durante os três primeiros meses de tratamento, e, em seguida, a cada 3 meses. Para além de permitir a identificação dos doentes que respondem e dos que não respondem ao tratamento da CBP, esta monitorização permitirá também a detecção precoce de uma potencial deterioração hepática, particularmente em doentes com CBP em estado avançado.

Quando utilizado na dissolução dos cálculos biliares de colesterol:

De forma a avaliar o progresso terapêutico e a detecção atempada de qualquer calcificação dos cálculos biliares, dependendo do tamanho dos cálculos, a vesícula deve ser visualizada (colecistografia oral) na sua globalidade e nas zonas de oclusão, com o doente de pé e em supino (controlo ecográfico), 6 – 10 meses após o início do tratamento.

Caso não seja possível visualizar a vesícula no raio-X, ou se existir calcificação dos cálculos biliares, diminuição da contractilidade da vesícula ou episódios frequentes de cólicas biliares, Ursofalk não deve ser utilizado.

As doentes do sexo feminino que se encontram a receber tratamento com Ursofalk para a dissolução dos cálculos biliares, devem usar um método contraceptivo não hormonal eficaz, uma vez que os contraceptivos hormonais podem aumentar a litíase biliar (ver secções 4.5 e 4.6).

Quando utilizado no tratamento da CBP em estado avançado:

Em casos muito raros observou-se uma descompensação da cirrose hepática, a qual regrediu parcialmente após a suspensão do tratamento.

Em doentes com CBP, em casos raros, os sintomas clínicos podem agravar-se no início do tratamento, por exemplo o prurido pode aumentar. Neste caso a dose de Ursofalk deve ser reduzida para meio comprimido de Ursofalk 500 mg ou uma cápsula de Ursofalk 250 mg, por dia, e de seguida gradualmente aumentada novamente conforme descrito na secção 4.2.

Caso ocorra diarreia a dose deve ser reduzida e, em caso de diarreia persistente, a terapêutica deve ser interrompida.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Ursofalk não deve ser administrado concomitantemente com colestiramina, colestipol ou antiácidos contendo hidróxido de alumínio e/ou esmectite (óxido de alumínio), pois estas preparações ligam-se ao ácido ursodesoxicólico no intestino e inibem assim a sua absorção e eficácia. Caso seja necessária a utilização de uma preparação contendo qualquer destas substâncias, a sua administração deverá ser efectuada pelo menos 2 horas antes ou após a toma de Ursofalk.

Ursofalk pode afetar a absorção de ciclosporina a partir do intestino. Nos doentes tratados com ciclosporina o médico deverá verificar as concentrações sanguíneas desta substância e, caso seja necessário, ajustar a dose de ciclosporina.

Em casos isolados, Ursofalk pode reduzir a absorção de ciprofloxacina.

Num estudo clínico com voluntários saudáveis a utilização concomitante de ácido ursodesoxicólico (500 mg/dia) e rosuvastatina (20 mg/dia) resultou em níveis plasmáticos ligeiramente aumentados de rosuvastatina. Desconhece-se a relevância clínica desta interação também no que respeita a outras estatinas.

Verificou-se que o ácido ursodesoxicólico reduziu as concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) e a área sob a curva (AUC) do antagonista do cálcio, nitrendipina, em voluntários saudáveis. Recomenda-se cuidadosa monitorização no caso de uso concomitante de nitrendipina e AUC. Foi também notificada uma interação com redução do efeito terapêutico da dapsona. Estas observações, em conjunto com achados *in vitro*, poderão indicar um potencial para o ácido ursodesoxicólico induzir as enzimas 3A do citocromo P450. Não foi no entanto observada indução num estudo de interação bem concebido com budesonida, um conhecido substrato do citocromo P450 3A.

As hormonas estrogénicas e os fármacos que reduzem os níveis sanguíneos de colesterol, como é o caso do clofibrato, aumentam a secreção de colesterol hepático e podem por isso estimular a litíase biliar, um efeito que contraria o do ácido ursodesoxicólico usado para a dissolução dos cálculos biliares.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Estudos realizados em animais não revelaram influência do ácido ursodesoxicólico na fertilidade (ver secção 5.3). Não existem dados em humanos sobre os efeitos do tratamento com ácido ursodesoxicólico na fertilidade. Os dados relativos à utilização de ácido ursodesoxicólico durante a gravidez são nulos ou limitados. Estudos realizados em animais revelaram toxicidade reprodutiva durante a fase inicial da gestação (ver secção 5.3). Ursofalk, não deve ser usado durante a gravidez, a menos que seja claramente necessário. As mulheres em idade fértil só devem ser tratadas se utilizarem um método contraceptivo fiável, recomendando-se medidas contraceptivas não hormonais ou a utilização de contraceptivos orais com baixo teor de estrogénios. No entanto, em doentes a tomar Ursofalk para a dissolução de cálculos biliares, devem usar-se contraceptivos não hormonais eficazes, uma vez que os contraceptivos orais hormonais podem aumentar a litíase biliar. A possibilidade de existência de uma gravidez deve ser excluída antes do início do tratamento.

De acordo com os poucos casos documentados de aleitamento os níveis de ácido ursodesoxicólico no leite da mulher são muito baixos e provavelmente não são expectáveis reacções adversas na criança amamentada.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos do ácido ursodesoxicólico sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

As reações adversas observadas em ensaios clínicos e durante o tratamento com Ursofalk 500 mg comprimidos revestidos por película estão listadas a seguir por classes de sistemas de órgãos e frequência do MedDRA. As frequências são definidas da seguinte forma:

Muito frequentes ($\geq 1/10$),

Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$),

Pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$),

Raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$),

Muito raros ($< 1/10\ 000$) ou

Frequência desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Classe de sistemas de órgãos do MedDRA	Frequentes	Muito raros	Desconhecida
Doenças gastrointestinais	Fezes pastosas ou diarreia	Dor supra abdominal direita grave durante o tratamento da CBP	Náuseas, vômitos
Afeções hepatobiliares		Calcificação de cálculos biliares, descompensação da cirrose hepática*	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Urticária	Prurido

* Observada durante o tratamento de estadios avançados da CBP, com recuperação parcial após interrupção do tratamento.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado abaixo:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 71 40

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet:

<http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Em caso de sobredosagem pode ocorrer diarreia. De um modo geral, é improvável a ocorrência de outros sintomas de sobredosagem pois a absorção de ácido ursodesoxicólico diminui com o aumento da dose e, consequentemente mais fármaco é excretado nas fezes.

Não são necessárias medidas especiais e as consequências da diarreia devem ser tratadas sintomaticamente com normalização do equilíbrio hidroelectrolítico.

Informação adicional em populações especiais:

A terapêutica com doses elevadas (28-30 mg/kg/dia) de ácido ursodesoxicólico por períodos prolongados em doentes com colangite esclerosante primária (utilização off-label) esteve associada com maiores taxas de reacções adversas graves.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 6.9.2 Medicamentos para tratamento da litíase biliar, Código ATC: A05AA02

Fisiologicamente são encontradas pequenas quantidades de ácido ursodesoxicólico na bÍlis humana.

Após administração oral, o ácido ursodesoxicólico reduz a saturação de colesterol na bÍlis através da inibição da absorção de colesterol no intestino e a diminuição da secreção de colesterol para a bÍlis. Presumivelmente e como consequência da dispersão do colesterol e da formação de cristais líquidos, verifica-se uma dissolução gradual dos cálculos biliares de colesterol.

De acordo com o estado actual do conhecimento, pensa-se que o efeito do ácido ursodesoxicólico nas patologias hepáticas e colestáticas seja devido a uma relativa troca de ácidos biliares tóxicos lipofílicos de tipo detergente pelo ácido ursodesoxicólico não tóxico hidrofílico, citoprotector, a uma melhoria na capacidade de secreção dos hepatócitos e a processos imunoreguladores.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O ácido ursodesoxicólico administrado por via oral é rapidamente absorvido no jejuno e íleo superior por transporte passivo e no íleo terminal por transporte activo. A taxa de absorção é, geralmente, de 60 – 80%. Após absorção, o ácido ursodesoxicólico é sujeito a uma conjugação hepática quase completa com os aminoácidos glicina e taurina, sendo depois excretado com a bÍlis. A eliminação de primeira passagem no fígado atinge 60%.

Distribuição

Dependendo da dose diária e da patologia subjacente ou condição do fígado, tanto mais ácido hidrofílico se acumula na bÍlis. Em simultâneo, observa-se uma relativa diminuição nos outros ácidos biliares mais lipofílicos.

Biotransformação

Sob a influência das bactérias intestinais, verifica-se uma degradação parcial em ácido 7-ceto-litocólico e ácido litocólico. O ácido litocólico é hepatotóxico e provoca lesões no parênquima hepático em várias espécies animais. Na espécie humana são absorvidas apenas quantidades muito pequenas, as quais são sulfatadas no fígado, tornando-se assim atóxicas antes de serem excretadas na bÍlis e por fim nas fezes.

A semi-vida biológica do ácido ursodesoxicólico é de 3,5 – 5,8 dias.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

a) Toxicidade aguda

Estudos de toxicidade aguda realizados em animais não revelaram quaisquer lesões tóxicas.

b) Toxicidade crônica

Os estudos de toxicidade subcrônica realizados em macacos revelaram efeitos hepatotóxicos nos grupos que receberam doses elevadas, incluindo alterações funcionais (ex: alterações nas enzimas hepáticas) e alterações morfológicas, tais como proliferação dos canais biliares, focos inflamatórios a nível do sistema porta e necrose hepatocelular. Estes efeitos tóxicos são muito provavelmente atribuíveis ao ácido litocólico, um metabolito do ácido ursodesoxicólico, o qual nos macacos, ao contrário do que acontece na espécie humana, não é detoxificado. A experiência clínica confirma que os efeitos hepatotóxicos descritos não têm, aparentemente, qualquer relevância na espécie humana.

c) Potencial carcinogénico e mutagénico

Os estudos prolongados realizados em ratos e ratinhos não revelaram evidência de potencial carcinogénico do ácido ursodesoxicólico.

Os testes de toxicologia genética realizados com o ácido ursodesoxicólico in vitro e in vivo apresentaram resultados negativos.

d) Toxicidade na reprodução

Nos estudos realizados em ratos, verificaram-se malformações na cauda após a administração de uma dose de 2000 mg/kg de peso corporal. Não foram observados efeitos teratogénicos em coelhos, embora tivessem sido observados efeitos embriotóxicos (a partir da dose de 100 mg/kg de peso corporal).

O ácido ursodesoxicólico não teve efeito na fertilidade de ratos e não afectou o desenvolvimento peri e pós-natal das ninhadas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo:

Estearato de magnésio

Polissorbato 80

Povidona K25

Celulose microcristalina

Sílica coloidal anidra

Crospovidona

Talco

Revestimento:

Talco

Hipromelose

Macrogol 6000

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de PVC/PVDC-Alumínio.

Apresentações

Embalagens contendo 20 ou 60 comprimidos revestidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não são necessários requisitos especiais.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Dr. Falk Pharma Portugal, Soc. Unipessoal, Lda.
Edifício Mar do Oriente, Alameda dos Oceanos, Lote 1.07.1Y, Fração 3.2
1990-203 Lisboa

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Registo nº 5631072 no INFARMED I.P. (apresentação de 20 comprimidos)

Registo nº 5631106 no INFARMED I.P. (apresentação de 60 comprimidos)

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 16.12.2014.

Data da renovação da autorização de introdução no mercado: 23.09.2024,

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Novembro de 2024